

脂质沉积性肌病诊治进展

温 冰¹, 焉传祝^{1,2}

摘要: 脂质沉积性肌病(LSM)是一种以肌纤维内脂滴过多积聚为特征的脂肪代谢紊乱疾病。经典的多酰基辅酶A脱氢酶缺陷(MADD),即戊二酸尿症Ⅱ型(GAⅡ),是一种由电子转移黄素蛋白(ETF)和ETF-泛醌氧化还原酶(ETFQO)突变引起的临床表现多样的疾病。近年来大量证据表明,由ETFDH突变引起的经典晚发型MADD是LSM的主要原因。除了典型的MADD之外,很多与典型MADD有着同样血酰基肉碱和尿有机酸改变特征的疾病也可导致LSM,被称为MADD样(MADD-like)疾病或MADD谱系病(MADD spectrum, MADD-s)。本文综述了各种病因导致的LSM的临床、病理、生化和分子特征以及治疗的最新进展,并特别关注了与MADD谱系病有关的最新发现。

关键词: 脂质沉积性肌病; 多酰基辅酶A脱氢酶缺陷; MADD谱系病; ETFDH基因突变; 核黄素

中图分类号:R746 **文献标识码:**A

Research advances in the diagnosis and treatment of lipid storage myopathy WEN Bing, YAN Chuanzhu. (Department of Neurology, Qilu Hospital of Shandong University, Qingdao 266035, China)

Abstract: Lipid storage myopathy (LSM) is a lipid metabolic disorder characterized by excessive lipid droplet accumulation in muscle fibers. Classic multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD), also known as glutaric aciduria type II, is a disease with various clinical manifestations caused by mutations in electron transfer flavoprotein (ETF) and ETF-ubiquinone oxidoreductase. In recent years, a large amount of evidence has shown that classic late-onset MADD caused by mutations in the electron transfer flavoprotein dehydrogenase gene is the main cause of LSM. Besides classic MADD, many other diseases with similar changes in blood acylcarnitines and urinary organic acids can also cause LSM, and such diseases are called MADD-like disorders or MADD spectrum. This article reviews the clinical, pathological, biochemical, and molecular features of LSM with various etiologies and the latest advances in treatment, with a focus on the latest findings associated with MADD spectrum.

Key words: Lipid storage myopathy; Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency; MADD-like disorders; ETFDH gene mutation; Riboflavin

脂质沉积性肌病(lipid storage myopathy, LSM)是一种以骨骼肌的肌纤维内有过多脂滴积聚为主要病理特征的脂肪代谢紊乱性疾病,该病于1969年由Bradley等^[1]首次报道。LSM不是一个单独的病种,而是一组疾病,常见的LSM病因如下^[2,3]:晚发型多酰基辅酶A脱氢酶缺陷(late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MADD)、单纯肌病型中性脂肪沉积病(neutral lipid storage disease with myopathy, NLSMD)、中性脂肪沉积病伴鱼鳞病(neutral lipid storage disease with ichthyosis, NLSDI)和原发性肉碱缺乏症(primary carnitine deficiency, PCD)。脂肪酸氧化相关的各种酶缺陷所致LSM的病例也偶有报道,包括长链L-3-羟基酰基辅酶A脱氢酶缺乏症(L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency, L-CHADD)^[4]、短链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症(short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, SCADD)^[5]、中链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症(medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MCADD)^[6]、极长链酰基辅酶A脱氢酶缺乏症(very long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency, VLCADD)^[7,8]和肉碱棕榈酰基转移酶2缺乏症(carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency, CPT2)^[9]。

MADD的临床表现为血中不同链长度的酰基肉碱升高,同时尿液中多种有机酸的排泄增加,典型的MADD是由ETFA,ETFB或者ETFDH突变导致的,而最近一些研究表明,MADD谱系疾病(与典型的MADD相似,虽然血清的酰基肉碱谱增高或尿中出现有机酸,但没有ETFA,ETFB或ETFDH基因突变)病理上也可表现为LSM。这些MADD谱系疾病可由黄素腺嘌呤二核苷酸合成酶(flavin adenine dinucleotide synthase, FADS)基因FLADI、线粒体FAD转运基因SLC25A32^[12]或CoA^[10,11]合成酶基因COASY^[13]的致病性突变导致,也可由某些特殊药物如舍曲林引起^[14]。表1总结了LSM的最新病因,包括MADD谱系疾病。本文将详述LSM的临床、病理、分子病因和治疗等方面的最新进展。此外,本文还将特别关注MADD谱系疾病。

收稿日期:2025-02-17;修订日期:2025-04-11

基金项目:国家自然科学基金(82471428);山东省自然科学基金项目(ZR2023MH229)

作者单位:[1. 山东大学齐鲁医院(青岛)神经内科,山东 青岛 266035;2. 山东省罕见病线粒体医学重点实验室,山东 济南 250012]

通信作者:焉传祝, E-mail:czyan@sdu.edu.cn

表 1 脂质沉积性肌病因分类

分类	基因/药物
脂肪酸氧化缺陷导致的 LSM	
经典的 MADD	<i>ETFA/ETFB/ETFDH</i>
MADD 谱系疾病	
FAD 代谢	<i>FLAD1</i> 、 <i>SLC25A32</i>
COX2	<i>MT-CO2</i>
CoA 合成	<i>COASY</i>
继发性(药物诱导)	曲林
非 MADD 导致的 LSM	
PCD	<i>SLC22A5</i>
CTP2	<i>CTP2</i>
L-CHAD	<i>HADHA</i>
SCAD/MCAD/VLCAD	<i>ACADS/ACADM/ACADVL</i>
中性脂肪分解代谢障碍导致的 LSM	
NLSDM	<i>PNPLA2</i>
NLSDI	<i>ABHD5</i>
未知病因的 LSM 或继发于其他肌病的 LSM	

LSM:脂质沉积性肌病;MADD:多酰基辅酶 A 脱氢缺陷;FAD:黄素腺嘌呤二核苷酸;*COASY*:CoA 合成酶基因;PCD:原发性肉碱缺乏症;CTP2:肉碱棕榈酰转移酶 2 缺乏症;L-CHAD:长链 L-3-羟基酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症;SCAD:短链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症;VLCAD:极长链酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症;NLSDM:单纯肌病型中性脂肪沉积病;NLSDI:中性脂肪沉积病伴鱼鳞病。

1 经典 MADD 导致的 LSM

MADD (即戊二酸尿症 II 型, glutaric aciduria type II, GA II), 其生化特征是血清的中长链酰基肉碱增高, 不同患者临床症状的变异很大, 可以表现为新生儿期死亡或者成年晚期轻度肌病。新生儿型 MADD, 可伴或不伴发育畸形, 通常是由电子转运黄素蛋白 (electron transfer flavoprotein, ETF, 由 *ETFA* 和 *ETFB* 基因编码) 亚基缺陷引起, 极少数也可由 ETF-泛醌氧化还原酶 (ETF-ubiquinone oxidoreductase, ETFQO, 由 *ETFDH* 基因编码) 缺陷引起^[15]。新生儿型 MADD 的典型表现为多系统受累, 包括面部畸形、

囊性肾病、尿道下裂、脑灰质异位和代谢性酸中毒, 可伴有严重低血糖和高氨血症。然而, 这些患者往往对治疗反应较差, 并可能早期死亡, 少数患者能够有机会经由肌肉活检证实存在 LSM^[16]。大多数晚发型 MADD 患者表现为 LSM, 临床表现常见肌无力和/或运动不耐受, 通常对核黄素 (维生素 B₂) 治疗反应良好^[17]。绝大多数晚发型 MADD 患者是由 *ETFDH* 基因突变导致, 而少数患者也可由 *ETFA* 或 *ETFB* 基因突变所致^[18, 19] (见表 2)。

大量数据证实, 由 *ETFDH* 基因突变引起的晚发型 MADD 是 LSM 的主要病因^[20-22]。一项荟萃分析纳入了 34 项符合条件的研究, 共 609 例 *ETFDH* 基因突变的患者^[23]。其结论表明, *ETFDH* 错义变异 (87.92%) 是最常见的突变形式, 其中 c. 250G>A (24.24%) 是 *ETFDH* 基因最常见的点突变。该荟萃分析中大多数 *ETFDH* 基因突变导致的晚发型 MADD 患者来自中国 ($n=417$)。

经典的晚发型 MADD 的临床特征表现为肌无力、运动不耐受、发作性呕吐、横纹肌溶解, 极少数可导致急性呼吸衰竭。高达 98.4% (256/260) 的患者对核黄素治疗反应良好^[18]。晚发型 MADD 患者的男女比例为 1.2:1^[18, 24], 起病年龄从 1.5 个月~68 岁不等, 平均为 19.2 岁。33.1% (111/335) 的患者表现为急性或亚急性发作性症状, 如代谢紊乱伴低血糖和酸中毒; 而 85.3% (291/341) 的患者表现为慢性症状^[18]。慢性症状与肌肉相关的主要有肢体无力, 出现率 98.7% (146/148), 尤其是近端肌肉, 而 54.9% (81/148) 的患者表现出颈肌无力, 37.8% (56/148) 的患者存在咬肌无力, 21.0% (31/148) 的患者有吞咽困难, 46.6% (69/148) 的患者诉肌肉疼痛。肌肉以外其他系统受累的表现, 如发作性呕吐, 见于 26.4% 的患者 (39/148), 而脂肪肝、呼吸困难、心悸、厌食和感觉性共济失调也见于少数患者^[24]。

表 2 经典 MADD 的基因型和临床表型

缺陷	ETF 和 ETFQO 复合体		
基因	<i>ETFA</i> 、 <i>ETFB</i> 、 <i>ETFDH</i>		
蛋白	ETF α 、ETF β 、ETFQO		
生化表型	MADD I 型	MADD II 型	MADD III 型
遗传方式	AR	AR	AR
起病年龄	新生儿	新生儿	青少年或成年期
责任基因	<i>ETFA</i> 、 <i>ETFB</i> 、极少数 <i>ETFDH</i>	<i>ETFA</i> 、 <i>ETFB</i> 、极少数 <i>ETFDH</i>	<i>ETFDH</i> (93%)、 <i>ETFA</i> (5%)、 <i>ETFB</i> (2%) ^[18]
临床特征	先天畸形, 多系统受累, 代谢紊乱	无先天畸形, 多系统受累, 代谢紊乱	波动性病程, 肌无力, 运动不耐受
LSM	罕见	罕见	几乎所有患者
治疗	低脂高蛋白高糖饮食	低脂高蛋白高糖饮食	核黄素, 可加或不加辅酶 Q10
预后	极差	极差	很好

LSM:脂质沉积性肌病;MADD:多酰基辅酶 A 脱氢缺陷。

尽管大剂量核黄素(100~400 mg/d)在治疗经典的晚发型MADD中显示出很好的疗效^[22],但其最佳剂量和治疗时间仍存在争议。本团队对48例晚发型MADD患者进行了一项真实世界回顾性研究,平均随访6.1年,该组患者平均核黄素治疗剂量为68.3 mg/d。在这些患者随访期中,31例患者无论是否坚持服用核黄素,都没有肌无力复发,而17例停用核黄素的患者出现轻度肌无力复发,但是再次小剂量核黄素治疗后,患者症状在短时间内完全恢复。上述随访研究表明,经典的晚发型MADD患者肌无力症状可以通过短期小剂量核黄素治疗得到有效缓解^[17]。

经典的晚发型MADD患者对核黄素治疗的良好反应性的确切机制尚不清楚。传统的学说认为,在应激或能量需求增加的时期,代谢失代偿导致MADD患者出现肌无力症状。大剂量核黄素治疗增加了线粒体FAD含量,从而部分增加了FAD与突变的ETFQO黄素蛋白结合。FAD与黄素蛋白的有效结合对酶蛋白的折叠和稳定性以及催化活性至关重要。上述理论可以解释高剂量和长期核黄素治疗有效的机制^[29,30]。在ETFDH A84T敲入小鼠研究中,当突变小鼠分别被喂食标准、高脂肪或缺乏核黄素的食物时,没有产生表型;而当他们被喂食低核黄素

的高脂饮食时,突变小鼠表现出典型MADD的特征;并且补充核黄素改善了小鼠所有MADD表型。上述研究提示,对于ETFDH突变患者,维持脂肪酸氧化通量和FAD水平之间的平衡对健康状态至关重要,脂肪酸氧化通量和FAD水平之间的失衡可能引发MADD症状发作。禁食、感染、劳累、发热、怀孕可能会导致上述失衡状态的产生,而补充核黄素,可以使得上述平衡重新建立^[17,31]。核黄素作为FAD的前体,可显著加速FAD的合成,以满足在应激状态下脂肪酸氧化通量需求的增加。此外,补充核黄素可以帮助黄素蛋白与FAD结合并维持FAD池的循环稳态,以代偿核黄素吸收中的可能不足。这就是短期补充小剂量核黄素可以长期缓解患者症状的可能原因。

2 MADD谱系疾病导致的LSM

除了经典的MADD外,还有一组疾病也可表现为血中酰基肉碱水平升高,尿中有机酸增加,其生化表现类似经典的MADD,我们称其为MADD谱系疾病。该组疾病可由FAD代谢或特定黄素蛋白(如COASY)的基因缺陷引起,或由某种特殊药物导致,其临床表现为代谢危象、神经病变和LSM,类似于ETFA, ETFB和ETFDH突变引起的经典MADD(见表3)。

表3 MADD谱系疾病的临床表现和致病基因^[19]

分类	FAD代谢					CoA合成酶	mtDNA	继发性
	核黄素转运体		FAD合成酶		线粒体叶酸/ FAD转运体			
基因/药物	<i>SLC52A1</i>	<i>SLC52A2</i>	<i>SLC52A3</i>	<i>FLAD1</i>	<i>SLC25A32</i>	<i>COASY</i>	<i>MT-CO2</i>	舍曲林
蛋白	RFVT1	RFVT2	RFVT3	FADS	MFT	COASY	COX2	-
遗传方式	AD	AR	AR	AR	AR	AR	线粒体	继发性
起病年龄	新生儿/孕期	所有年龄	所有年龄	所有年龄	儿童期	晚发型	儿童期	晚发型
临床特征	嗜睡;松软 婴儿;体温 过低;乳酸 酸中毒	肌无力;神经病变(包括脑神经 病变中的视神经和听神经)		肌无力,运 动不耐受	反复发作的运 动不耐受	肌无力,运动 不耐受	肌肉无力;运动不 耐受;运动诱发肌 红蛋白尿	肌无力,运动 不耐受
生化特征	MADD 样	MADD 谱系	MADD 谱系	MADD 样	MADD 样	MADD 样	MADD 样	MADD 谱系
LSM	无	无	无	有	有	有	有	有
治疗	核黄素	核黄素	核黄素	核黄素	核黄素	核黄素	线粒体营养素	核黄素
治疗效果	很好	很好	很好	极差/很好	很好	很好	不明	很好

MADD:多酰基辅酶A脱氢缺陷;LSM:脂质沉积性肌病;AD:常染色体显性遗传;AR:常染色体隐性遗传。

2.1 FAD代谢相关缺陷

2.1.1 FAD合成酶缺陷导致LSM FAD合成酶(FAD synthase, FADS)是由FLAD1基因编码的蛋白,该基因缺陷可引起常染色体隐性遗传的MADD谱系疾病。FLAD1基因不同位点的突变,对核黄素治疗反应差异较大^[10,11]。至今文献已报告了19例FLAD1突变病例,这些患者来自12个国家(其中8例来自土耳其)^[11],有10例已证实对核黄素治疗有良好反应。

FLAD1-MADD的发病年龄从出生到51岁不等,其中13例患者是婴儿期起病。主要临床症状包括进行性肌无力,累及呼吸肌、面肌、延髓肌和心肌。婴儿起病的患者临床症状通常很严重,并可能因呼吸衰竭而死亡,而晚发型患者病情往往较轻。通过对10例FLAD1突变导致的核黄素反应性MADD病例和106例经典的晚发型ETFDH突变病例进行比较,发现两组患者在临床、生化、电生理、代谢和肌肉病理特征方面相似^[11]。

2.1.2 线粒体叶酸/FAD 转运体 由线粒体叶酸/FAD 转运体基因 (*SLC25A32*) 突变而导致的 MADD 谱系疾病目前仅有 2 例报道。均为儿童期发病,主要临床表现为肌肉无力和运动不耐受,核黄素治疗有效。其中 1 例患者还表现出中枢神经系统受累症状,包括共济失调、肌阵挛和构音障碍^[32,33]。上述 2 例患者的肌肉活检显示 LSM,而尿有机酸和血脂酰基肉碱谱符合 MADD 生化特点^[34,35]。

2.2 CoA 合成酶缺陷导致的 LSM

已报道 *COASY* 基因的某些位点突变与神经变性伴脑内铁沉积 6 型 (neurodegeneration with brain iron accumulation type 6, NBIA6)^[36-38] 和桥小脑发育不全 12 型 (pontocerebellar hypoplasia type 12, PCH-12)^[39,40] 有关。然而,最近有证据表明 *COASY* 基因突变,特别是 c. 1112A>G (p. Lys371Arg) 位点突变,可导致 LSM 和核黄素反应性 MADD 谱系疾病^[13]。已报道的 16 例 *COASY*-MADD 患者起病年龄在 17~56 岁之间。所有患者均表现出四肢对称的肌无力和/或易疲劳,肌肉病理观察到大量脂质沉积,所有患者对核黄素治疗均表现出良好的疗效。16 例 *COASY*-MADD 患者中 c. 1112A>G 纯合子 13 例,携带 c. 1112A>G 的复合杂合子 3 例。7 例患者行血酰基肉碱分析,其中 4 例表现为典型的 MADD 代谢谱。随后文献又通过细胞模型和黑腹果蝇模型证实了 c. 1112A>G 突变的致病性^[13]。结果表明,FAD 可能通过与 *COASY* 蛋白的 FAD 功能域结合,显著增加了 c. 1112A>G 突变细胞中 *COASY* 蛋白的水平,从而增强了突变蛋白的稳定性。

2.3 mtDNA 突变导致的 LSM

有 2 例病例报道表明 *COX2* 缺乏可导致母系遗传的 MADD 谱系疾病,表现为肌病和血酰基肉碱谱改变^[41,42]。其中 1 例肌肉活检证实为 LSM,但核黄素治疗对 2 例患者均无效。2 例患者的临床表现主要包括近端肌无力、运动不耐受、肌痛和反复发作的运动诱发的肌红蛋白尿,与经典的晚发型 MADD 非常相似。

2.4 药物获得性 MADD 样疾病导致的 LSM

在接受抗抑郁药舍曲林治疗的患者中,获得性 MADD-LSM 的病例最近被得以重视。瑞典和澳大利亚报告了 24 例获得性 MADD-LSM 患者^[14,43,44]。尽管进行了详尽的基因筛查,但没有发现任何致病突变,令人惊奇的是,所有患者都有使用舍曲林的病史。在某些患者中,随着舍曲林剂量的增加,肌无力症状会随之恶化,停药可改善患者病情。值得注意的是,大多数与舍曲林相关的获得性 MADD-LSM 患者在核黄素治疗后其肌肉无力、CK 水平和肌肉病理均有显著改善,提示舍曲林可能诱导具有 MADD 谱系表型的获得性核黄素反应性 LSM。

舍曲林是一种选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI)^[45]。舍曲林可诱导 LSM 的真正病理机制尚不清楚。Hedberg-Oldfors 等^[44]认为线粒体功能障碍

是舍曲林诱导 MADD-LSM 的原因,通过免疫荧光、免疫印记和酶组织化学分析以及线粒体超微结构的改变证实了患者存在呼吸链缺陷。然而,线粒体损伤与 MADD-LSM 之间的真正联系仍不确定。Olsen 等^[10]观察到 *ETFDH* 突变导致的 MADD 患者其肌肉匀浆中线粒体酶复合物 I~IV 的活性降低。此外,本团队未发表的 *ETFDH*-MADD 患者和 *ETFDH* 基因敲入小鼠模型的研究结果也表明,线粒体功能障碍是经典的 MADD 的共同特征,核黄素治疗可显著恢复线粒体功能。考虑到舍曲林诱导的 LSM 患者对核黄素治疗有良好效果,不排除舍曲林可能干扰 FAD 代谢的可能性,线粒体损伤可能只是继发于脂肪酸代谢异常。

3 MADD/MADD-s 以外的其他脂肪酸氧化缺陷导致的 LSM

虽然大多数脂肪酸氧化缺陷导致的 LSM 是由经典的 MADD 和 MADD 谱系疾病所致,但除此之外,其他一些酶的遗传缺陷也可损害脂肪酸氧化并导致 LSM^[46-49]。许多文献和教科书都认为 PCD 是 LSM 的最主要原因^[3]。事实上,PCD 导致 LSM 的病例报道并不多,自 1973 年第 1 例 PCD-LSM 病例报道以来,迄今仅检索到 18 例 PCD-LSM^[50-62]。此外,也有一些由 *CPT2*、*HADHA*、*ACADS*、*ACADM* 和 *ACADVL* 等脂肪酸氧化通路相关酶缺陷引起的 LSM 病例报道^[5,6,63-76]。

4 中性脂肪分解障碍导致的 LSM

4.1 NLSMD 导致的 LSM

NLSMD 是由编码甘油三酯脂肪酶 (adipose triglyceride lipase, ATGL) 的 *PNPLA2* 基因的纯合或复合杂合突变导致。ATGL 定位于脂滴并催化甘油三酯分解的第一步。NLSMD 的临床特征是多于成年起病,缓慢发展的进行性近端和远端肌肉对称或不对称无力,常伴有多系统受累^[77]。通过基因筛查确诊的儿童患者肌无力症状较轻,通常表现为运动不耐受和无症状高 CK 血症,表明该疾病的病程倾向于慢性和隐匿起病^[78]。大约 1/2 的 NLSMD 患者在疾病后期出现心脏病^[79]。其他器官受累的常见表现包括糖尿病、肝脂肪变性、高甘油三酯血症、胰腺炎和感音神经性耳聋。患者外周血中性粒细胞和肌纤维显示大量脂滴在细胞质中积聚。

文献总结了 101 例 NLSMD 患者的临床特征^[77,79]。58%~83% NLSMD 患者早期和突出的特征是右上肢受累为主的不对称的肌无力。选择性大腿后群肌肉脂肪浸润是 NLSMD 一个显著的影像特征。至 2022 年,已经报道了 60 种不同的 *PNPLA2* 基因突变,其中 57% 是移码突变或剪接位点突变,可导致 ATGL 酶活性完全丧失或严重受损^[80]。在中国人群中,c. 757+1G>T、c. 245G>A 和 c. 187+1G>A 突变相对常见。

4.2 NLSDI 导致的 LSM

NLSDI,也被称为 Chanarin-Dorfman 综合征 (CDS),是由 *CGI58* 基因的常染色体隐性突变引起

的。*CGI58* 基因编码蛋白是 ATGL 的辅助激活因子。患者临床表现为非大疱性红皮病型鱼鳞病,可累及其他器官,如肝脏、中枢神经系统、眼和耳,导致肌肉无力、共济失调、智力障碍、感音神经性耳聋、白内障、眼震、斜视和肠道症状^[81,82]。

在 NLSDI 中,大多数组织均存在细胞内过多的甘油三酯聚集。临床医生可通过简单的外周血涂片,油红 O 染色,在中性粒细胞的细胞质中观察到红染脂滴积聚,从而快速初步诊断。有 3 篇文献汇总了 13 例曾行肌肉病理的 NLSDI 患者,均观察到 LSM,即使在没有肌无力症状的 NLSDI 患者中也存在肌纤维内脂滴增多^[82-84]。

5 继发于其他肌病或未知病因的 LSM

尽管进行了所有检查,仍有一些病理证实的 LSM 病因不明。进一步的研究包括脂代谢相关的蛋白质分析或更深度的遗传分析(RNA 分析或三代测序),可能有助于识别新的致病基因或发现一代测序和二代测序遗漏的染色体大片段的重复/缺失。

肌纤维中脂滴的积聚也可能由其他已知肌病继发的脂肪酸代谢缺陷导致。这些疾病包括但不限于线粒体肌病(如由 mtDNA 3243 和 8344 位点突变或 *TK2* 基因突变引起的肌病)、自身免疫性肌炎(最常见于皮炎)、类固醇肌病^[85]和其他药物诱导的肌病。

6 总结与展望

综上所述,虽然 LSM 是一种罕见的肌病,但它在某些人群中相对更常见,例如中国人群。全球 LSM 最常见的病因是由 *ETFDH* 基因突变导致的 MADD。MADD/MADD 谱系疾病可以是遗传性的,也可以是获得性的,并且通常短期核黄素治疗有良好效果。

FAD 是一种重要的辅基,在参与脂肪酸氧化和氨基酸代谢的许多黄素蛋白中起着核心催化作用。*ETFDH* 基因突变、FAD 代谢异常以及环境应激导致的脂肪酸氧化通量增加可破坏 FAD 和脂肪酸氧化通量之间的平衡,导致 FAD 稳态受损。任何影响 FAD 代谢或其体内动态平衡的因素,无论是遗传因素还是后天因素,都可能诱发 MADD/MADD 谱系疾病的肌无力症状发作。补充核黄素可显著加速 FAD 合成,有助于恢复 FAD 水平与脂肪酸氧化通量之间的平衡,从而改善临床症状。

与 *SLC52A1-3*、*SLC25A32*、*FLAD1*、*COASY* 和 *MT-CO2* 基因突变相关的疾病,以及舍曲林诱导的肌病,通常表现为 MADD 谱系表型。除了新生儿 MADD 和与 *SLC52A1-3* 突变相关的疾病外,大多数 MADD/MADD 谱系疾病表现为 LSM。除了新生儿 MADD, *MT-CO2* 基因突变和严重的 FADS 合成酶功能障碍外,大多数 MADD/MADD 谱系疾病对核黄素治疗反应良好。

伦理学声明: 本研究方案经山东大学齐鲁医院伦理委员会审批(批号: KYLL-202011-007)。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 温冰负责文献收集、数据收集、绘制图表、撰写论文、论文修改;焉传祝负责论文设计、绘制图表、拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Bradley WG, Hudgson P, Gardner-Medwin D, et al. Myopathy associated with abnormal lipid metabolism in skeletal muscle [J]. *Lancet*, 1969, 1(7593): 495-498.
- [2] Bruno C, Dimauro S. Lipid storage myopathies [J]. *Curr Opin Neurol*, 2008, 21(5): 601-606.
- [3] Liang WC, Nishino I. Lipid storage myopathy [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2011, 11(1): 97-103.
- [4] Fryburg JS, Pelegano JP, Bennett MJ, et al. Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (L-CHAD) deficiency in a patient with the Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome [J]. *Am J Med Genet*, 1994, 52(1): 97-102.
- [5] Tein I, Elpeleg O, Ben-Zeev B, et al. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase gene mutation (c.319C>T) presents with clinical heterogeneity and is candidate founder mutation in individuals of Ashkenazi Jewish origin [J]. *Mol Genet Metab*, 2008, 93(2): 179-189.
- [6] Vengalil S, Preethish-Kumar V, Polavarapu K, et al. Fatty acid oxidation defects presenting as primary myopathy and prominent dropped head syndrome [J]. *Neuromuscul Disord*, 2017, 27(11): 986-996.
- [7] Nilipour Y, Fatehi F, Sanatinia S, et al. Multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency shows a possible founder effect and is the most frequent cause of lipid storage myopathy in Iran [J]. *J Neurol Sci*, 2020, 411: 116707.
- [8] Lepori V, Mühlhause F, Sewell AC, et al. A nonsense variant in the ACADVL gene in German hunting terriers with exercise induced metabolic myopathy [J]. *G3 (Bethesda)*, 2018, 8(5): 1545-1554.
- [9] Vengalil S, Polavarapu K, Preethish-Kumar V, et al. Mutation spectrum of primary lipid storage myopathies [J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2022, 25(1): 106-113.
- [10] Olsen RKJ, Koňářková E, Giancaspero TA, et al. Riboflavin-responsive and-non-responsive mutations in FAD synthase cause multiple acyl-CoA dehydrogenase and combined respiratory-chain deficiency [J]. *Am J Hum Genet*, 2016, 98(6): 1130-1145.
- [11] Wen B, Tang R, Tang S, et al. A comparative study on riboflavin responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency due to variants in *FLAD1* and *ETFDH* gene [J]. *J Hum Genet*, 2024, 69(3-4): 125-131.
- [12] Al Shamsi B, Al Murshedi F, Al Habsi A, et al. Hypoketotic hypoglycemia without neuromuscular complications in patients with *SLC25A32* deficiency [J]. *Eur J Hum Genet*, 2021, 30(8): 976-979.
- [13] Zheng YL, Liufu TL, Wen B, et al. COASY variant as a new genetic cause of riboflavin-responsive lipid storage myopathy [J]. *Cell Discov*, 2024, 10(1): 25.
- [14] Sunebo S, Appelqvist H, Häggqvist B, et al. Multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency is associated with sertraline use-is there an acquired form? [J]. *Ann Neurol*, 2024, 96(4): 802-811.
- [15] Olsen RKJ, Andresen BS, Christensen E, et al. Clear relationship between ETF/ETFDH genotype and phenotype in patients with multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency [J]. *Hum Mutat*, 2003, 22(1): 12-23.
- [16] Prasun P. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency [J]. *Editors*, 2020, 6: 18.

- [17] Wen B, Tang S, Lv X, et al. Clinical, pathological and genetic features and follow-up of 110 patients with late-onset MADD: a single-center retrospective study [J]. *Hum Mol Genet*, 2022, 31(7): 1115-1129.
- [18] Grünert SC. Clinical and genetical heterogeneity of late-onset multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2014, 9: 117.
- [19] Mereis M, Wanders RJA, Schoonen M, et al. Disorders of flavin adenine dinucleotide metabolism: MADD and related deficiencies [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2021, 132: 105899.
- [20] Wen B, Dai T, Li W, et al. Riboflavin-responsive lipid-storage myopathy caused by ETFDH gene mutations [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(2): 231-236.
- [21] Xi J, Wen B, Lin J, et al. Clinical features and ETFDH mutation spectrum in a cohort of 90 Chinese patients with late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2014, 37(3): 399-404.
- [22] Olsen RKJ, Olpin SE, Andresen BS, et al. ETFDH mutations as a major cause of riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency [J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 8): 2045-2054.
- [23] Ma J, Zhang H, Liang F, et al. The male-to-female ratio in late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2024, 19(1): 72.
- [24] Zhu M, Zhu X, Qi X, et al. Riboflavin-responsive multiple Acyl-CoA dehydrogenation deficiency in 13 cases, and a literature review in mainland Chinese patients [J]. *J Hum Genet*, 2014, 59(5): 256-261.
- [25] Wang Z, Hong D, Zhang W, et al. Severe sensory neuropathy in patients with adult-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency [J]. *Neuromuscul Disord*, 2016, 26(2): 170-175.
- [26] Lupica A, Oteri R, Volta S, et al. Diagnostic challenges in late onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: clinical, morphological, and genetic aspects [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 815523.
- [27] Harding JN, Mohannak N, Georgieva Z, et al. Sensory neuropathy as a manifestation of multiple acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency [J]. *BMJ Case Rep*, 2024, 17(3): e259192.
- [28] Hong D, Yu Y, Wang Y, et al. Acute-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency mimicking Guillain-Barré syndrome: two cases report [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 219.
- [29] Nagao M, Tanaka K. FAD-dependent regulation of transcription, translation, post-translational processing, and post-processing stability of various mitochondrial acyl-CoA dehydrogenases and of electron transfer flavoprotein and the site of holoenzyme formation [J]. *J Biol Chem*, 1992, 267(25): 17925-17932.
- [30] Cornelius N, Frerman FE, Corydon TJ, et al. Molecular mechanisms of riboflavin responsiveness in patients with ETF-QO variations and multiple acyl-CoA dehydrogenation deficiency [J]. *Hum Mol Genet*, 2012, 21(15): 3435-3448.
- [31] Xu J, Li D, Lv J, et al. ETFDH mutations and flavin adenine dinucleotide homeostasis disturbance are essential for developing riboflavin-responsive multiple acyl-coenzyme A dehydrogenation deficiency [J]. *Ann Neurol*, 2018, 84(5): 659-673.
- [32] Hellebrekers DMEI, Sallevelt SCEH, Theunissen TEJ, et al. Novel SLC25A32 mutation in a patient with a severe neuromuscular phenotype [J]. *Eur J Hum Genet*, 2017, 25(7): 886-888.
- [33] Schiff M, Veauville-Merlié A, Su CH, et al. SLC25A32 mutations and riboflavin-responsive exercise intolerance [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(8): 795-797.
- [34] Aghajanian S, Worrall DM. Identification and characterization of the gene encoding the human phosphopantetheine adenyllyltransferase and dephospho-CoA kinase bifunctional enzyme (CoA synthase) [J]. *Biochem J*, 2002, 365(Pt 1): 13-18.
- [35] Bogie JFJ, Haidar M, Kooij G, et al. Fatty acid metabolism in the progression and resolution of CNS disorders [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 159: 198-213.
- [36] Evers C, Seitz A, Assmann B, et al. Diagnosis of CoPAN by whole exome sequencing: Waking up a sleeping tiger's eye [J]. *Am J Med Genet A*, 2017, 173(7): 1878-1886.
- [37] Dusi S, Valletta L, Haack TB, et al. Exome sequence reveals mutations in CoA synthase as a cause of neurodegeneration with brain iron accumulation [J]. *Am J Hum Genet*, 2014, 94(1): 11-22.
- [38] Annesi G, Gagliardi M, Iannello G, et al. Mutational analysis of COASY in an Italian patient with NBIA [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 28: 150-151.
- [39] Rosati J, Johnson J, Stander Z, et al. Progressive brain atrophy and severe neurodevelopmental phenotype in siblings with biallelic COASY variants [J]. *Am J Med Genet A*, 2023, 191(3): 842-845.
- [40] van Dijk T, Ferdinandusse S, Ruiter JPN, et al. Biallelic loss of function variants in COASY cause prenatal onset pontocerebellar hypoplasia, microcephaly, and arthrogryposis [J]. *Eur J Hum Genet*, 2018, 26(12): 1752-1758.
- [41] Roos S, Sofou K, Hedberg-Oldfors C, et al. Mitochondrial complex IV deficiency caused by a novel frameshift variant in MT-CO2 associated with myopathy and perturbed acylcarnitine profile [J]. *Eur J Hum Genet*, 2019, 27(2): 331-335.
- [42] Vissing CR, Duno M, Olesen JH, et al. Recurrent myoglobinuria and deranged acylcarnitines due to a mutation in the mtDNA MT-CO2 gene [J]. *Neurology*, 2013, 80(20): 1908-1910.
- [43] Demetriou K, Nisbet J, Coman D, et al. Molecular genetic analysis of candidate genes for glutaric aciduria type II in a cohort of patients from Queensland, Australia [J]. *Mol Genet Metab*, 2024, 142(4): 108516.
- [44] Hedberg-Oldfors C, Lindgren U, Visuttijai K, et al. Lipid storage myopathy associated with sertraline treatment is an acquired mitochondrial disorder with respiratory chain deficiency [J]. *Acta Neuropathol*, 2024, 148(1): 73.
- [45] Alrasheed M, Hincapie AL, Guo JJ. Drug expenditure, price, and utilization in the U. S. Medicaid; a trend analysis for SSRI and SNRI antidepressants from 1991 to 2018 [J]. *J Ment Health Policy Econ*, 2021, 24(1): 3-11.
- [46] Cotelli MS, Vielmi V, Rimoldi M, et al. Riboflavin-responsive multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency with unknown genetic defect [J]. *Neurol Sci*, 2012, 33(6): 1383-1387.
- [47] Rao NN, Burns K, Manolikos C, et al. Late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency: an insidious presentation [J]. *BMJ Case Rep*, 2023, 16(5): e252668.
- [48] Ingoglia F, Tanfous M, Ellezam B, et al. MADD-like pattern of acylcarnitines associated with sertraline use [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2024, 41: 101142.
- [49] Gaini R, Chamberlin G, Wang SJ, et al. Very-late-onset multiple Acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with elevated GDF-15 and Aldolase: a case report [J]. *Neuromuscul Disord*, 2024, 45: 105213.
- [50] Engel AG, Angelini C. Carnitine deficiency of human skeletal muscle with associated lipid storage myopathy: a new syndrome [J]. *Science*, 1973, 179(4076): 899-902.
- [51] Karpati G, Carpenter S, Engel AG, et al. The syndrome of systemic carnitine deficiency. Clinical, morphologic, biochemical, and pathophysiologic features [J]. *Neurology*, 1975, 25(1): 16-24.
- [52] Matsushita T, Hirata K, Terasawa K, et al. Successful carnitine treatment in two siblings having lipid storage myopathy with hyper-

- trophic cardiomyopathy[J]. *Neuropediatrics*, 1985, 16(1): 6-12.
- [53] Chapoy PR, Angelini C, Brown WJ, et al. Systemic carnitine deficiency: a treatable inherited lipid-storage disease presenting as Reye's syndrome[J]. *N Engl J Med*, 1980, 303(24): 1389-1394.
- [54] Vielhaber S, Feistner H, Weis J, et al. Primary carnitine deficiency: adult onset lipid storage myopathy with a mild clinical course[J]. *J Clin Neurosci*, 2004, 11(8): 919-924.
- [55] Angelini C, Nascimbeni AC, Cenacchi G, et al. Lipolysis and lipophagy in lipid storage myopathies[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1862(7): 1367-1373.
- [56] Isaacs H, Heffron JJ, Badenhorst M, et al. Weakness associated with the pathological presence of lipid in skeletal muscle: a detailed study of a patient with carnitine deficiency[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1976, 39(11): 1114-1123.
- [57] Scarlato G, Albizzati MG, Bassi S, et al. A case of lipid storage myopathy with carnitine deficiency. Biochemical and electromyographic correlations[J]. *Eur Neurol*, 1977, 16(1-6): 222-229.
- [58] Boudin G, Mikol J, Guillard A, et al. Fatal systemic carnitine deficiency with lipid storage in skeletal muscle, heart, liver and kidney[J]. *J Neurol Sci*, 1976, 30(2/3): 313-325.
- [59] Cornelio F, Di Donato S, Peluchetti D, et al. Fatal cases of lipid storage myopathy with carnitine deficiency[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1977, 40(2): 170-178.
- [60] Müller-Höcker J, Pongratz D, Deufel T, et al. Fatal lipid storage myopathy with deficiency of cytochrome-c-oxidase and carnitine. A contribution to the combined cytochemical-finestructural identification of cytochrome-c-oxidase in longterm frozen muscle[J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1983, 399(1): 11-23.
- [61] Pellegrini G, Scarlato G, Moggio M. A hereditary case of lipid storage myopathy with carnitine deficiency. Ultrastructural observation of muscle tissue in parents[J]. *J Neurol*, 1980, 223(2): 73-84.
- [62] Karmaniolas K, Ioannidis P, Liatis S, et al. Primary carnitine deficiency in a male adult[J]. *J Med*, 2002, 33(1-4): 105-110.
- [63] Ivin N, Della Torre V, Sanders F, et al. Rhabdomyolysis caused by carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency: a case report and systematic review of the literature[J]. *J Intensive Care Soc*, 2020, 21(2): 165-173.
- [64] Magoulas PL, El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency: an overview of clinical manifestations, diagnosis, and management[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2012, 7: 68.
- [65] Joshi PR, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II (CPT II) deficiency: a conceptual approach[J]. *Molecules*, 2020, 25(8): 1784.
- [66] Wieser T. Carnitine Palmitoyltransferase II deficiency [M]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2004: 1-20.
- [67] Prasun P, LoPiccolo MK, Ginevic I. Long-chain hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency/trifunctional protein deficiency [M]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2022: 1-27.
- [68] Wolfe L, Jethva R, Oglesbee D, et al. Short-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency [M]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2011: 1-14.
- [69] Chang IJ, Lam C, Vockley J. Medium-chain acyl coenzyme a dehydrogenase deficiency [M]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2000: 1-30.
- [70] Leslie ND, Saenz-Ayala S. Very long-chain acyl coenzyme a dehydrogenase deficiency [M]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2009: 1-25.
- [71] McCormick BJ, Chirila RM. Carnitine palmitoyltransferase- II deficiency: case presentation and review of the literature[J]. *Rom J Intern Med*, 2021, 59(4): 420-424.
- [72] Deschauer M, Wieser T, Zierz S. Muscle carnitine palmitoyltransferase II deficiency: clinical and molecular genetic features and diagnostic aspects[J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(1): 37-41.
- [73] Tyni T, Rapola J, Paetau A, et al. Pathology of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency caused by the G1528C mutation[J]. *Pediatr Pathol Lab Med*, 1997, 17(3): 427-447.
- [74] Fatehi F, Okhovat AA, Nilipour Y, et al. Adult-onset very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCADD) [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(11): 2257-2266.
- [75] Balci MC, Karaca M, Ergul Y, et al. Cardiac evaluation of Turkish mitochondrial fatty acid oxidation disorders [J]. *Pediatr Int*, 2022, 64(1): e15317.
- [76] El-Hattab AW. Systemic primary carnitine deficiency [M]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2012: 1-12.
- [77] Zhang W, Wen B, Lu J, et al. Neutral lipid storage disease with myopathy in China: a large multicentric cohort study [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 234.
- [78] Fu X, Yang X, Wang X, et al. HyperCKemia: an early sign of childhood-onset neutral lipid storage disease with myopathy [J]. *Neuromuscul Disord*, 2023, 33(9): 81-89.
- [79] Samukawa M, Nakamura N, Hirano M, et al. Neutral lipid storage disease associated with the PNPLA2 gene: case report and literature review[J]. *Eur Neurol*, 2020, 83(3): 317-322.
- [80] Missaglia S, Taviani D, Angelini C. Neutral lipid storage disease with myopathy: a 10-year follow-up case report [J]. *Eur J Transl Myol*, 2022, 32(2): 10645.
- [81] Lefèvre C, Jobard F, Caux F, et al. Mutations in CGI-58, the gene encoding a new protein of the esterase/lipase/thioesterase subfamily, in Chanarin-Dorfman syndrome [J]. *Am J Hum Genet*, 2001, 69(5): 1002-1012.
- [82] Bruno C, Bertini E, Di Rocco M, et al. Clinical and genetic characterization of chanarin-dorfman syndrome [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 369(4): 1125-1128.
- [83] Shahriyari H, Ramezani M, Nilipour Y, et al. Neutral lipid storage disease with myopathy: clinicopathological and genetic features of nine Iranian patients [J]. *Neuromuscul Disord*, 2024, 35: 19-24.
- [84] Schleinitz N, Fischer J, Sanchez A, et al. Two new mutations of the ABHD5 gene in a new adult case of Chanarin Dorfman syndrome: an uncommon lipid storage disease [J]. *Arch Dermatol*, 2005, 141(6): 798-800.
- [85] Minetto MA, Lanfranco F, Motta G, et al. Steroid myopathy: some unresolved issues [J]. *J Endocrinol Invest*, 2011, 34(5): 370-375.

引证本文:温 冰,焉传祝. 脂质沉积性肌病诊治进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(5): 419-426.